

二国間交流事業 共同研究報告書

平成 23年 4月 11日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 東京医科歯科大学・難治疾患研究所

職・氏名 ^(ふりがな) 教授・木村 彰方
^{きむら} ^{あきのり}

1. 事業名 相手国 (フランス) との共同研究 振興会対応機関 (INSERM)
2. 研究課題名 特発性心筋症の病態形成機構の解明と治療戦略の開発

3. 全採用期間

平成 21年 4月 1日 ~ 平成 23年 3月 31日 (2年 ヶ月)

4. 経費総額

(1) 本事業により執行した研究経費総額 5,000,000円

初年度経費 2,500,000円、 2年度経費 2,500,000円、 3年度経費 0円

(2) 本事業経費以外の国内における研究経費総額 24,000,000円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者（代表者は除く）

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
ありむら たくろう 有村 卓朗	東京医科歯科大学・助教	動物モデルを用いた心筋症研究
おおたに ひとし 大谷 仁志	東京医科歯科大学・大学院生（博士後期課程）	進化医科学的手法を用いた心筋症研究
いしかわ たいすけ 石川 泰輔	東京医科歯科大学・大学院生（博士過程）	細胞生物学的手法を用いた心筋症研究

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 INSERM・Research Director・BONNE Gisele

(3) 相手国参加者（代表者は除く）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
Valerie DECOSTRE	INSERM U582・博士研究員（フランス）	筋疾患患者および心筋症患者における遺伝子変異の検索
Anne BERTRAND	INSERM U582・博士研究員（フランス）	Lmna 変異導入マウスの作製と新機能評価
Lucie GUENEAU	Universite Pierre et Marie Curis(Paris 6)・PhD 学生（フランス）	Lmna 変異導入マウスを用いた心不全病態軽減療法の開発
Marie-Ecole CATTIN	Universite Pierre et Marie Curis(Paris 6)・PhD 学生（フランス）	細胞生物学的手法を用いた筋・心筋疾患原因変異の機能解析

6. 研究実績概要（全期間を通じた研究の目的・研究計画の実施状況・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

心不全は QOL を著しく低下させ、多臓器不全や不整脈による突然死をもたらす。その原因は多種多様な心筋への外的、内的ストレスであるが、外的ストレスとしては、高血圧、心筋虚血、弁膜症、糖尿病等の代謝異常、ウイルス感染等がある。一方、内的ストレスの本態は遺伝子変異に起因する心機能異常である。また、心不全病態形成には多種多様な遺伝子（心不全関連遺伝子群）が関与するが、遺伝要因の関与が特に大きな心不全病態と言える特発性心筋症については、分子遺伝学的解析によりその原因と病態形成機構が判明しつつあり、心筋細胞膜、Z 帯、サルコメア、核膜をそれぞれ構成する要素間の機能連関障害が、心筋ストレッチ反応異常ひいては特発性心筋症病態形成の直接的な原因となることが示唆されている。一方、特発性心筋症の発症・進展には性差がみられ、男性に多い（男女比は 2~3:1）疾患であることはよく知られているが、遺伝子変異によってもたらされる心機能異常とその修飾因子としての性ホルモンの関与は未だ不明である。本研究事業では、これまでの申請者らの研究によって得られた成果を基盤として、心不全の病態形成機構を包括的に解明し、心不全治療戦略を提示するための研究を目的とした。以下は本研究成果の概要である。

A. 特発性心筋症の病因変異の同定と病態形成機構の解明

1) 既知の原因遺伝子に変異が見出されない心筋症患者集団を対象として、候補遺伝子アプローチによって MYPN 遺伝子変異を見出した。また、GFP 融合遺伝子を構築しラット新生児心筋細胞に導入した実験から、変異 MYPN はサルコメア整合性異常をもたらした。また、MYPN 変異は転写因子である CARP との結合性異常を示した。これとは別に、心筋症患者集団にサルコメア整合性異常をもたらすネブレット変異、心筋細胞のアポトーシス異常をもたらす BAG3 変異を同定した。さらに、心筋症の原因となる ZASP 変異は糖代謝に関わる PGM1 との結合性を減弱すること、PGM1 は心筋への代謝ストレスに応じて細胞質から Z 帯へと局在を変えることを発見し、これまでに知られていなかった新たな心筋の代謝ストレス応答機構を解明した。また、ZASP 変異は心筋症のみならず不整脈の発生にも関わること、そのメカニズムとして心筋において ZASP が SCN5A と複合体を形成すること、ZASP 変異は SCN5A の機能を抑制することを解明した。

B. 心不全発症・進展メカニズムの解明

1) 心不全モデルである LmnaH222P マウスにカルシウム増感剤 SCH00013 を投与して経過を観察したところ、カルシウム増感剤投与は LmnaH222P マウスの生存期間を有意に延長し、心不全発症を有意に遅らせた。また、心筋線維化やリモデリング関連遺伝子の異常発現を有意に抑制した。このことから、カルシウム増感剤は遺伝性拡張型心筋症の発症予防に有効であることが示された。

2) LmnaH222P マウスで卵巣摘出もしくは去勢術を施し、心エコーや心電図解析を行うことによって心不全病態を評価した。その結果、卵巣摘出は生存率に影響しなかったが、去勢は雄マウスの生存期間を有意に延長した。また、雌マウスにテストステロンを投与すると生存期間の短縮と心機能の悪化が認められた。さらに、雄マウスにアンドロゲンレセプター阻害薬を投与すると、生存期間の延長および心機能の改善が観察された。以上より、LmnaH222P マウスの心不全重症化には男性ホルモンが寄与することが明らかとなった。また、LmnaH222P マウスでは心臓においてアンドロゲンレセプターの発現が有意に増強しており、雌雄差には心筋でのアンドロゲンレセプターの発現性が関与すると考えられた。

3) ミオシン脱リン酸化酵素 (PP1M) は触媒サブユニット、活性サブユニット (M110)、抑制サブユニット (M21) で構成されるが、M21 は M110 に結合すること、ROCK の活性化を介して M110 をリン酸化することで PP1M の活性を制御することを解明した。さらに、M21 の高発現マウスは心肥大を呈すること、この心肥大は ROCK 阻害剤で抑制されることを見出した。